

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

## ⑪ 公開特許公報 (A) 昭61-227524

⑤Int.Cl.*	識別記号	序内整理番号	⑫公開 昭和61年(1986)10月9日
A 61 K 31/505		7252-4C	
// A 61 K 47/00		6742-4C	
C 07 D 405/14		7431-4C	審査請求 未請求 発明の数 2 (全5頁)

⑬発明の名称 プラゾシン製剤及びその製法

⑭特 願 昭60-65060

⑮出 願 昭60(1985)3月30日

⑯発明者 奈良 武志 福島市飯坂町湯野字田中1 トーアエイヨー株式会社福島研究所内

⑯発明者 羽島 得夫 福島市飯坂町湯野字田中1 トーアエイヨー株式会社福島研究所内

⑯発明者 千田 敏 福島市飯坂町湯野字田中1 トーアエイヨー株式会社福島研究所内

⑯出願人 トーアエイヨー株式会社 東京都中央区京橋三丁目1番2号

⑯代理人 弁理士 小林 正雄

## 明細書

## 発明の名称

プラゾシン製剤及びその製法

## 特許請求の範囲

1. 實質的に非結晶状のプラゾシンとポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、水溶性グル高分子、胃溶性基剤及び腸溶性基剤よりなる群から選ばれた1種又は2種以上の成分との配合物であるプラゾシン製剤。

2. プラゾシンとポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、水溶性グル高分子、胃溶性基剤及び腸溶性基剤よりなる群から選ばれた1種又は2種以上の成分との配合比率が1:0.2~5.0(重量比)である特許請求の範囲第1項に記載の製剤。

3. 水溶性グル高分子がヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース及び/又はメチルセルロースであり、胃溶性基剤がポリビニルアセタールジエチルアミノアセ

テート及び/又はメタクリル酸ジメチルアミノエチル・メタクリル酸メチルコポリマーであり、腸溶性基剤がヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、カルボキシメチルセルロース及び/又はメタクリル酸メタクリル酸メチルコポリマーである特許請求の範囲第1項に記載の製剤。

4. プラゾシンとポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、水溶性グル高分子、胃溶性基剤及び腸溶性基剤よりなる群から選ばれた1種又は2種以上の成分を、有機溶媒に溶解したのち有機溶媒を除去することを特徴とする、プラゾシン製剤の製法。

## 発明の詳細な説明

本発明は、プラゾシン製剤及びその製法に関する。

プラゾシンは、水に難溶性の薬物(塩酸プラゾシン結晶1gを溶解するのに水10L以上必要(20°C))で、循環器系に対する作用を有

し、末梢血管を拡張し、末梢抵抗を減少させて血圧を下降させることから、高血圧症の治療に用いられている。循環器系に作用する薬物の治療効果は血中濃度と密接に関係するが、プラゾシンの血中からの消失半減期は約2時間と短く、1日数回の服用が必要となる。特公昭60-4168号明細書には、塩酸プラゾシンの結晶形として、水分含量が約1.5%以下のα体、β体、γ体及び無水体、水分含量が4%以上の水和物及び塩酸プラゾシンメタノレートが存在することが示されている。また、これら各種結晶形の中で、普通錠や注射剤には、他の結晶形は溶解性等に問題があることから、溶解性が比較的高いα体のみの使用が示されている。しかし、α体は経時的に吸収し、安定形である溶解性の低い多水和物に転化することから溶解性に良好な製剤を維持するには問題がある。一般に溶解性が不充分な医薬品は吸収に問題があり、生物学的利用率が低下することが知られている。本発明者らは、プラゾシンの溶解性を高め、生物学

散及びノルアドレナリンを溶解していることにより、この状態ではプラゾシンは水に溶け易く、消化管からの吸収も良好となり、AUC（血中濃度一時間曲線下面積）が大きく生物学的利用率が改善される。

プラゾシンとしては塩酸塩が好ましいが氯化水素酸、次化水素酸などの無機酸の塩又は遊離の塩基であつてもよい。塩酸プラゾシンを用いる場合は、α体、β体、γ体等の結晶形でもよく、またこれら結晶形の2種以上の混合物でもよい。

本発明に用いられる配合基剤のうち、ポリビニルピロリドンとしては、平均分子量が1万～120万、好ましくは1万～20万、特に1万～5万のものがあげられる。ポリエレンクリコールとしては、平均分子量200～2万、常温で固体の製剤を製造するには4000以上のものが好ましい。プロピレンクリコールとしては、日本薬局方収載プロピレンクリコールが好ましい。

## 特開昭61-227524(2)

的利用率が改善された製剤を開発するため研究を進めた結果、プラゾシンを特定の基剤と配合することにより、驚くべきことに塩酸プラゾシンのα体よりも溶解性が良好な製剤が得られることを見出し本発明を完成した。

本発明は、実質的に非結晶状のプラゾシンとポリビニルピロリドン、ポリエレンクリコール、プロピレンクリコール、水溶性グル高分子、胃溶性基剤及びノルアドレナリン又は腸溶性基剤よりなる群から選ばれた1種又は2種以上の成分（配合基剤）との配合物であるプラゾシン製剤である。

本発明はさらに、プラゾシンと配合基剤を有機溶媒に溶解したのち有機溶媒を除去することを特徴とする、プラゾシン製剤の製法である。

なお有機溶媒を用いずに、配合基剤にプラゾシンを加え、加温して溶解したのち冷却することにより、実質的に非結晶状のプラゾシンを含有する製剤を製造することもできる。

本発明のプラゾシン製剤の最大の特色は、プラゾシンが配合基剤中に実質的に非結晶状に分

水溶性グル高分子は、水に溶け易く、溶液を乾燥したとき被膜を形成する物質であり、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロース誘導体が好ましく、これらの混合物を用いることもできる。

胃溶性基剤としては、水には不溶であるが酸性域で溶解する物質であり、例えばポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メタクリル酸ジメチルアミノエチル・メタクリル酸メチルコポリマーなどが好ましく、これらの混合物も用いることができる。

腸溶性基剤としては、pH 5.0以上で溶解する物質であり、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット、セルロースアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマーなどが好ましく、これらの混合物も用いることができる。

## 特開昭61-227524(3)

プラゾシン対配合基剤の配合比は重量で1：0.2～3.0、好ましくは1：1.0である。配合基剤の配合比がこれより低いと、プラゾシンとの相互作用が弱く、溶解性の増大及び生物学的利用率の向上が充分でない。また配合比がこれより高くしても格別の効果は得られず、溶媒の使用量が増加するため経済的に不利である。

本発明の製剤を製造するに際しては、まずプラゾシンと前記の配合基剤を有機溶媒に溶解する。この際、界面活性剤を添加剤として用いることにより、薬物の溶解性を更に高めることができる。溶解した混合液には必要に応じ、着色剤、味味剤、防腐剤、付着防止剤、增量剤、崩壊剤、可塑剤等を添加してもよい。なおプラゾシンが配合基剤に溶解する場合は、有機溶媒を用いずに、プラゾシンと配合基剤の混合物を加温して溶解したのち冷却してもよい。

次いでこの混合液から有機溶媒を除去するとプラゾシンが配合基剤中に実質的に非結晶状に分散及び／又は溶解した配合物が得られる。有機溶媒の除去のためには、減圧ないし常圧の浸抽出法又は噴霧乾燥法、流動層造粒機に医薬品添加物（粉末状、細粒状、顆粒状又は2種以上の賦形剤を造粒して得られた核粒子）を入れ、混合液を噴霧し、造粒又は被覆したのち乾燥する方法、医薬品添加物を攪拌しながら混合液を注入し練合物を造粒したのち乾燥する方法、遠心

流動造粒コーティング装置を用いて核粒子に混合液を噴霧し、被覆したのち乾燥する方法等を用いることができる。

有機溶媒としてはプラゾシン及び配合基剤を溶解し得るものであればよく、通常はメタノール、エタノール、イソブロパノール、アセトン、クロロホルム、塩化メチレン、ベンジルアルコールならびにこれらの混合液が用いられる。有機溶媒は少なくとも各成分を溶解するのに必要な量で用いられる。

界面活性剤としては、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ステアリン酸ポリオキシル、グリセリン脂肪酸エステルなどが用いられる。

医薬品添加物としては、例えば乳糖、白糖、ブドウ糖、結晶セルロース、堅糖等の通常医薬品の賦形剤として使用されるものが好ましい。またこれらの賦形剤に例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセ

ルロース、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、さらに好ましくはアルキル硫酸エステル、ジアルキルスルホサクシネット等の界面活性剤を配合し、常法に従つて造粒したものがあげられる。

こうして得られた粉末、造粒物等に賦形剤、崩壊剤、潤滑剤、結合剤などの添加剤を混合して常法により細粒剤、顆粒剤、硬カプセル剤、錠剤、外用剤、坐剤などとすることができる。なお外用剤とするときは有機溶媒に溶解した状態で軟膏基材例えば白色ワセリン、プラスチベース等に注加し練合して製<sup>造</sup>することもできる。また、この時プラゾシンに崩壊性基剤を配合した粉末又は造粒物及びプラゾシンに崩壊性基剤以外の配合基剤を配合した粉末又は造粒物を適宜の割合で混合して製剤化してもよい。

本発明の製剤は、血中濃度の立ち上がりが早く、AUCは大となり、生物学的利用率が著しく改善できる。

特開昭61-227524(4)

## 実施例 1

沈動用造粒機に乳糖 450 g と結晶セルロース 30 g を入れ、塩酸プラゾシン（無水体）5 g 及びヒドロキシプロビルセルロース 15 g をエタノール 500 ml に溶解した溶液を噴霧・乾燥して顆粒を得た。この顆粒を 32 メッシュの篩にて通過したのち約 200 呎ずつ 2 号カプセルに充填して 1 カプセル中塩酸プラゾシン 2 mg を含む硬カプセル剤とした。

## 実施例 2

実施例 1 と同様な操作にて、乳糖 475 g 、塩酸プラゾシン（無水体）5 g 、ポリビニルビロリドン K30 の 20 g 及びエタノール 500 ml を用いて顆粒を得た。

## 実施例 3

実施例 1 と同様に操作して、乳糖 475 g 、塩酸プラゾシン（多水和物）5 g 、ヒドロキシプロビルメチルセルロース 2910 の 20 g 及びエタノール 500 ml を用いて顆粒を得た。

g 及びプロピレングリコール 5 g に溶解した溶液を攪拌下に添加・練合して軟膏を得た。

## 実施例 7

塩酸プラゾシン（無水体）15 g とポリエチレングリコール 4000 の 1000 g を混合し、65℃に加熱して溶解し、冷却したのち粉砕して顆粒を得た。

## 実施例 8

ポリエチレングリコール 6000 の 590 g を 65℃に加熱して溶解する。これに塩酸プラゾシン（無水体）5 g 、1-メントール 10 g 及びプロピレングリコール 400 g を加え、500 rpm で 3 分間攪拌し、粘性混合物とする。これを温時硬ゼラチンカプセルに充填したのち冷却し、硬カプセル剤を得た。

## 比較例

塩酸プラゾシン（無水体）5 g 、乳糖 450 g 、結晶セルロース 20 g 及びカルボキシメチルセルロース 15 g の混合粉末に 5 % ヒドロキシプロビルセルロース水溶液 200 ml を加えて練合し、押出し造粒機で造粒したのち乾燥して

## 実施例 4

塩酸プラゾシン（無水体）5 g 及びオイドレギッド E（ローム・ファーマ社製品）20 g をエタノール 500 ml に溶解した溶液から、スプレードライ法にて有機溶媒を留去して粉末状物質を得た。

## 実施例 5

ノンバレル-101（フロイント産業社製品：精製白糖をコーンスターで被覆した顆粒）490 g を遠心沈動造粒コーティング装置に入れ、塩酸プラゾシン（無水体）5 g 、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート 200731 の 5 g 及びツイーン 80 の 1 g をエタノール 500 ml に溶解した溶液を、顆粒相互の付着を防止するため必要に応じタルクを添加しながら噴霧・乾燥して被覆球形顆粒を得た。

## 実施例 6

白色ワセリン 84 g 及びグリセリンモノステアレート 5 g を約 80℃で溶解したのち、これに塩酸プラゾシン 1 g をベンジルアルコール 5

g 及びプロピレングリコール 5 g に溶解した溶液を攪拌下に添加・練合して軟膏を得た。この顆粒を 32 メッシュの篩にて通過したのち約 200 呎ずつ 2 号カプセルに充填して 1 カプセル中塩酸プラゾシン 2 mg を含む硬カプセル剤とした。

## 試験例 1

実施例 1 及び 2 で得た本発明製剤 A、B、比較例で得た比較製剤 P 及び塩酸プラゾシン結晶（α体）について溶出試験を実施した。試験は日局 10 「溶出試験法・第 2 法（回転ペドル法）」に準じて行った。容器に日局第 1 液 200 ml と塩酸プラゾシンとして 20 mg相当量の試料を入れ、37℃に保ちながら攪拌翼を用いて 200 rpm で攪拌した。本発明製剤 A、B、比較製剤 P 及び結晶から経時的に溶出してきた塩酸プラゾシン量を UV 吸光度法により求めた。その結果を第 1 表に示す。本発明製剤 A 及び B からの溶出は比較製剤 P 及び結晶からの溶出に比べ速やかで、溶出量も多かつた。

特開昭61-227524(5)

## 試験例 2

本発明製剤A及び比較製剤Pを体重1.0kg前後のビーグル犬に1頭当たり塩酸プラゾシンとして2mg相当量を経口投与し、血漿中濃度(ng/ml)を高速液体クロマトグラフィ法により求めた。その結果を第2表に示す。これより本発明製剤Aを投与したときのプラゾシンの血漿中濃度は、比較製剤Pに比べてすみやかに上昇し、しかも著しく高いことが知られる。

第 1 表

時間 (分)	溶出濃度(ng/ml)			
	本発明 製剤A	本発明 製剤B	比較製 剤P	α体
5	7.5	7.9	4.0	2.1
10	7.2	7.4	4.0	2.3
30	6.8	6.5	3.4	2.9
60	6.4	6.0	3.5	3.3

第 2 表

時間	血漿中濃度(ng/ml)	
	本発明製剤A	比較製剤P
1	6.0	0.6
2	9.8	4.1
3	9.5	7.3
4	6.9	6.4
6	6.0	5.8